

THESIS

MUNICH

1966

ÜBER DEN EINFLUSS ZWEIER DICARBONSÄUREN
-PIMELINSÄURE UND UNDECANDICARBONSÄURE-
AUF DIE $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ -ABATMUNG
UND DIE LEBERFETTSYNTHESE
BEI TAUBEN

Hans-Dieter / Weiss

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. SEITZ

ÜBER DEN EINFLUSS ZWEIER DICARBONSÄUREN
-PIMELINSÄURE UND UNDECANDICARBONSÄURE-
AUF DIE $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ -ABATMUNG
UND DIE LEBERFETTSYNTHESE
BEI TAUBEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Dieter Weiss
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 21.6.1966

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

PROBLEMSTELLUNG

METHODIK

ERGEBNISSE

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Fett als einer der Grund- und Hauptbestandteile der Nahrung steht seit Bestehen einer medizinischen und naturwissenschaftlichen Forschung zusammen mit den Kohlehydraten und den Eiweissbestandteilen im Brennpunkt der den Menschen, Tier und Pflanzen betreffenden Untersuchungen.

Die zunächst nur ungenauen Vorstellungen über Verdauung, Resorption und Ausnutzung, bzw. Auf- und Abbau der Fette und ihrer Bestandteile, insbesondere der Fettsäuren, konnten mit der Entdeckung der Isotopentechnik wesentlich präzisiert werden.

R. Schoenheimer und D. Rittenberg (J. biol. Chem. 114, 38 (1936)) zeigten in grundlegenden Versuchen mit Mäusen die Brauchbarkeit von "schwerem Wasser" (D_2O) als Indikator bei der Untersuchung des Auf- und Abbaues organischer Moleküle und gewannen dabei wesentliche Erkenntnisse über den Stoffwechsel der Fette und deren Abhängigkeit von bestimmten Faktoren. In weiteren Arbeiten wiesen D. Rittenberger und K. Bloch (J. biol. Chem. 160, 417 (1945)) und (d. s. 159, 45 (1945)) auf die zentrale Stellung des Acetats im Fettstoffwechsel hin, wobei es ihnen gelang durch Verfütterung von sowohl durch C^{13} als auch durch Deuterium markiertem Natriumacetat nachzuweisen, dass beide C-Atome des Essigsäuremoleküls bei der Fettsäuresynthese Verwendung finden. Die unmarkierten C-Atome alternierten dabei mit den radioaktiv markierten.

Mit der Entdeckung des Co-Enzyms A durch Lippmann (J. biol. Chem. 160, 173 (1945)) und einer grundlegenden grossen Arbeit von Ochoa (Physiol. Rev. 31, 56 (1951)) fand man die Erklärung für das hohe Reaktionspotential der an sich chemisch relativ inerten Fettsäuren. Als Ausgangsreaktion der β -Oxydation, die als solche von Knoop schon zu Beginn des Jahrhunderts als wahrscheinlichste und zunächst auch als einzigste Möglichkeit des Fettsäureabbaues gefunden wurde, wurde die Veresterung der Fettsäure erkannt, und zwar in der Form eines Thioesters, wobei die Thiogruppe vom Cysteamin des Co-A stammt. Lynen vervollständigte das Schema des Fettsäureabbaues in mehreren Arbeiten, so dass man heute das Abbaumodell als Lynen-Spirale bezeichnet.

Der von demselben Autor zunächst angenommene und auch bewiesene mögliche rückläufige Weg entlang der Lynen-Spirale wurde von ihm selbst in späteren Arbeiten zwar bestätigt, aber als der im Normalfall nicht übliche Weg der

Biosynthese der Fettsäuren erkannt. Acetyl-Co-A lagert auf einem avidinempfindlichen Weg CO_2 zu Malonyl-Co-A an. Die Avidinempfindlichkeit erweist sich als Folge der Biotinhaltigkeit des spezifischen Enzyms. Im weiteren Aufbau wird unter CO_2 -Anlagerung Acetyl-Co-A gebildet. Die nun folgende Reduktion der β -Ketosäure und des ungesättigten Acetyl-Co-A-Restes werden im Gegensatz zu dem an dieser Stelle in der β -Oxydation wirksamen Flavoprotein in einer TPNH-abhängigen Reaktion vollzogen. Ab hier verläuft die Biosynthese dann in Umkehrung des Abbaues. Durch diese TPNH-abhängige Reaktion ergibt sich die Beziehung zur Glykolyse. V.v.Brand und E.Helmreich konnten in einer Arbeit (Biochem. Z. 328, 146 (1956)) die Abhängigkeit der Fettsäuresynthese vom TPN/TPNH-Quotienten nachweisen, wobei sich die Bestätigung einer 1945 von K.Bloch und D.Rittenberg veröffentlichten Arbeit über "Cofaktoren, die für die Fettsynthese erforderlich sind" ergab.

Biotin als Co-Carboxylase des ersten Schrittes der Fettsäuresynthese und wichtiges Ferment anderer Carboxylierungs- bzw. Decarboxylierungsreaktionen ist für die vorliegende Arbeit insofern von Wichtigkeit, als die an die Versuchstauben verfütterte Pimelinsäure als Vorstufe von Biotin bekannt ist. Bei Bakterien, insbesondere Corynebacterium Diphtheriae und Schimmelpilzen, Aspergillus niger, wurde eine Steigerung der Biotin-Biosynthese unter Nährbodenzusatz von Pimelinsäure und Cystein beobachtet. Es scheint bei Anwesenheit von CO_2 und NH_3 zu einem Ringschluss von Pimelinsäure und Cystein zu kommen. Allerdings wiesen Fraenkel-Conrat, J. und H.Fraenkel-Conrat (Biochim.biophys. acta 8, 66, (1952)) nach, dass bei Verfütterung von in der Ureido-Gruppe mit C^{14} -markiertem Biotin an Ratten im Laufe eines Tages nahezu die gesamte verabreichte Dosis im Harn wieder ausgeschieden wurde, wobei die Hälfte im mikrobiologischen Test aktiv war. Beim Menschen wird Biotin von den Darmbakterien synthetisiert. Die Ausscheidung im Harn entspricht in etwa der Zufuhr, wobei aber gleichzeitig im Kot wesentlich mehr, als die Zufuhr beträgt, ausgeschieden wurde. Die in der vorliegenden Versuchsreihe den Tauben verabreichten Dicarbonsäuren, Pimelin- und Undecandicarbonsäure, wurden bei Fütterungsversuchen durch Verkade und van der Lee im Harn von Hunden als Ab- und Umbauprodukte nachgewiesen.

Verkade und van der Lee (Biochem.J. 28, 31 (1934)) und Hoppe-Seyler 227, 213 (1934)) zeigten, dass langkettige Fettsäuremoleküle, die in Form von Triglyceriden mit der Gliedzahl 9 (Tricaprin) und 10 (Triundecylin) vorliegen, am stärksten diacidogen sind. Die Anhäufung der durch ω -Oxydation gebildeten Dicarbonsäuren im Blut (Disäureacidosis) und ihre Ausscheidung im Urin (Diacidurie) ist bei diesen Diglyceriden am grössten. Sie fanden nach Verabreichung von künstlich hergestellten Tricaprin im Harn am Hund neben einer grösseren Menge Sebacinsäure (C_{10}) auch kleinere Mengen Korksäure (C_8) und Adipinsäure

(C₆), nach Genuss von Triundecylin grosse Mengen der in dieser Arbeit verwendeten Undecandicarbonsäure, weniger Acelainsäure (C₉) und geringe Mengen Pimelinsäure (C₇). Die Oxydation der endständigen Methylgruppe war damit gesichert. Versuche von Flaschenträger bestätigten und erweiterten diese Ergebnisse, indem er die Entstehung der Sebacinsäure aus Caprinsäure nachwies. Ob in den entstehenden Disäuren nur Nebenprodukte oder im Rahmen eines im normalen FS-Abbau aufeinander folgenden Abbauschemas von zuerst erfolgreicher β -Oxydation und anschliessender ω -Oxydation oder primärer Methyloxydation und nachfolgender Verkürzung des Moleküls durch β -Oxydation entstandene Abbauprodukte zu sehen sind, konnte nicht sicher geklärt werden, so dass beide Wege als nebeneinander herlaufend angenommen wurden. Auf Grund jedoch der verhältnismässig geringen Menge ausgeschiedener Disäuren kann wohl angenommen werden, dass nur bei gestörter β -Oxydation die Methyloxydation in den Vordergrund tritt.

In darauffolgenden Versuchen der selben Autoren, Verkade, van der Lee und A. J. S. van Alphen (Hoppe-Seyler, Z.f. Physiol. Chemie 237, 189 (1935), wurden nach Verfütterung von Undecandicarbonsäure und Sebacinsäure an Hunde, im Harn der Versuchstiere geringe Mengen von Pimelin- und Acelain-, bzw. Kork- und Adipinsäure gefunden, womit sie die mögliche zweiseitige β -Oxydation der Disäuren für erwiesen betrachten. Flaschenträger und K. Bernhard konnten dies z. T. nach Verfütterung von Sebacinsäure an Hunden bestätigen. In Stoffwechselversuchen mit Sebacin-Kork-Adipinsäure, teils im Selbstversuch, teils im Versuch an Hunden, konnten K. Bernhard und A. Andreae (Hoppe-Seyler, Z. 245, 103 (1937)) nachweisen, dass die im Versuch verwendeten Dicarbonsäuren nur schwer verbrennbar sind, zu hohem Prozentsatz also wieder im Harn erscheinen, wobei Adipinsäure als Disäure mit niedriger C-Zahl noch am ehesten vom Organismus verwertbar scheint. Der Prozentsatz der Ausscheidungsmenge zeigte sich dabei direkt abhängig von der Fütterungsmenge, so dass bei hohen Versuchsgaben prozentual auch vermehrt unverbrannt ausgeschieden wurde.

Die Dicarbonsäuren scheinen damit trotz der doppelseitigen Abbaumöglichkeit gegenüber den Monocarbonsäuren im Nachteil zu sein, wobei allerdings offenbleibt in wie weit diese für einige Zeit in Form von Glyceriden im Gewebe abgelagert werden.

Derselbe Autor erhärtet z. T. diese Ergebnisse in einem weiteren Versuch, in welchem er Hunden und Ratten deuteriumhaltige Dicarbonsäuren (Adipin-Kork- und Sebacinsäure) verabreichte (Bernhard, Helvetia, Chem. Acta 24, 1412 (1941)). Die im Urin wieder erschienenen Dicarbonsäuren wiesen den gleichen Deuteriumgehalt auf, wie die im Versuch verwendeten Säuren, was besagt, dass keine "Verdünnung" durch etwa im normalen Stoffwechsel bei der ω -Oxydation anfallende Dicarbonsäuren stattgefunden hat.

PROBLEMSTELLUNG

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines umfassenden Versuchsprogrammes, das sich mit dem Einfluss verschiedener Stoffe und Stoffgruppen auf die Fettsynthese beschäftigt. Nach Möglichkeit wurden dabei in vivo- und in vitro-Versuche einander gegenübergestellt.

Mit Hilfe von kurz vor Versuchsbeginn in den Kropf von Tauben instilliertem radioaktivem Natriumacetat (Natriumacetat (Carboxyl- C^{14}) Harvell, Radiochemical Centre, England) wird in der vorliegenden Versuchsreihe der Einfluss zweier Dicarbonsäuren, Pimelin- und Undecandicarbonsäure auf die $CO_2/C^{14}O_2$ -Ausscheidung innerhalb der Versuchszeit, die Steigerung bzw. die Senkung der Leberfettsynthese und der quantitative Einbau des markierten C^{14} -Atoms in die Leberfette unter den verschiedenen Versuchsbedingungen untersucht.

Als zweibasige Säuren (Richter-Anschede, 1958, 619-Chemie der Kohlenwasserstoffe) sind beide Verbindungen gut kristallisierbar, jedoch nur begrenzt löslich, wobei die Löslichkeit der Säuren mit ungerader C-Atom-Zahl grösser ist als die mit gerader. Mit zunehmender C-Zahl nimmt die Löslichkeit dagegen unter Annäherung des Löslichkeitsvermögens ab. Beide Säuren sind relativ gut dissoziierbar und als solche stärkere Säuren als die vergleichbaren Monocarbonsäuren.

Pimelinsäure:

Pentadecarbonsäure

$HO_2C-(CH_2)_5CO_2H$

Schmelzpunkt: $105,5^{\circ}C$.

Undecandicarbonsäure: Brassylsäure (isomer)

$HO_2C-(CH_2)_{11}CO_2H$

Schmelzpunkt: $112^{\circ}C$

Die verwendeten Chemikalien stammen mit Ausnahme des aktiven Acetats von der Fa. Merck, Darmstadt.

M E T H O D I K

Für die Durchführung der Versuche wurden junge Tauben im Alter von 8-12 Monaten verwendet, die sich alle in ungefähr demselben guten Ernährungszustand befanden. Geringe Konstitutionsunterschiede konnten nicht beachtet werden. Je zwei Tauben wurden pro Versuchstag untersucht. Die Vorbehandlung bestand in der dreimaligen Gabe der zu untersuchenden Säure - in Pulverform in einer leicht verdaulichen Oblatenkapsel verpackt und tief in den Kropf eingeführt, wobei die ersten beiden Gaben am Vortag des Versuchs früh ungefähr gegen 8 Uhr und abends gegen 18 Uhr, die dritte mindestens eine Stunde vor Versuchsbeginn verabreicht wurde. Die beiden zur Untersuchung bestimmten Säuren wurden in drei Konzentrationen verwendet - 150 mg, 250 mg, 500 mg- wobei die deutlichen Mengenunterschiede die obere Dosierung eben unter der zu einer makroskopisch sichtbaren Schleimhautschädigung führenden Säuremengen gehalten war. Zwei der Versuchstauben, die wohl infolge vorgeschädigter Schleimhäute makroskopisch sichtbare Veränderungen der Schleimhäute des oberen Verdauungstraktes aufwiesen, wurden in den Versuchsergebnissen nicht berücksichtigt. - Zur Kontrolle der Versuchsergebnisse wurden Tauben desselben Schlages, jedoch unvorbehandelt verwendet.

Den zu den Versuchen bestimmten Tauben -vorbehandelt oder nicht- wurden zu Beginn des Versuchs 1 ml einer 0,008 m $1\text{-C}^{14}\text{-Na-Acetat}$ -Lösung, entsprechend einer Radioaktivität von ca. $3,0 \times 10^6$ Imp./min., durch die selbe Menge Aqua dest. verdünnt in den Kropf instilliert. Die in der Ausatemungsluft der sofort in einen Stoffwechselkäfig von 3 l Inhalt gesetzten Taube enthaltene $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ wurde in Fraktionen von 15, 30, 60, 90, und 150 min., von Versuchsbeginn an gerechnet, aufgefangen und bestimmt. Ein möglichst konstanter Luftdurchfluss wird durch eine an das System angeschlossene Wasserstrahlpumpe garantiert; die in der Aussenluft enthaltene CO_2 wird durch vorgeschaltetes NaOH gebunden. In zwei hintereinandergeschalteten 30 %iges NaOH enthaltenden Gefäßen wird die $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ der Ausatemungsluft aufgefangen und bestimmt. Ein Zweivegehahn ermöglicht die kontinuierliche Absorption der $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$.

Die Bestimmung der in der 20 %igen Natronlauge absorbierten $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ erfolgte nach Zugabe von 5-10 ml 25 %igem Ammoniumchlorid durch tropfenweises Zugeben von zum Sieden erhitztem 28 %igem BaCl_2 . Die Kohlensäure fällt als BaCO_3 und $\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ aus. Das im Filter aufgefangene Bariumchlorid verbleibt bis zur Gewichtskonstanz 12 Stunden im Trockenschrank bei ca. 70°C und anschliessend 1 Stunde im Exsiccator. Durch Subtraktion des Filterleergewichts wird das Gesamtgewicht der in den einzelnen Zeitintervallen ausgeschiedenen BaCO_3 -Mengen bestimmt.

Ein geringer Teil des $\text{BaCO}_3/\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ wird in einem Mörser zerrieben. Eine Spatelspitze davon wird in einem Reagenzglas in absolutem Alkohol aufgeschwemmt. Aus dieser Suspension werden mittels einer Pipette einige Tropfen auf je zwei Aluminiumplättchen (30 mm Durchmesser, 3 mm Randhöhe) übertragen. Nach dem etwa 2 Stunden dauernden Verdunsten des Alkohols kann das aufgetropfte $\text{BaCO}_3/\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ gewichtsmässig bestimmt werden. Die Belegung der Plättchen soll 1 mg/cm^2 nicht übersteigen, da sonst eine erhöhte Selbstabsorption nach den in "Isotopik carbon" angegebenen Richtlinien bestimmt werden muss. Im Methandurchflusszähler (Frieske u. Höpfner, Erlangen) wird die Aktivität der für zwei Minuten eingebrachten $\text{BaCO}_3/\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ -Menge gemessen. Anschliessend erfolgt die Umrechnung auf die in den einzelnen Zeitabständen von der Versuchstaube ausgeschiedene Menge inaktiven und aktiven Carbonats.

Sofort nach Beendigung des Atmungsversuchs wird die Taube getötet und die Leber herauspräpariert. Die von Blutkoagel und adhärentem Bindegewebe befreite Leber wird getrocknet. 8 gr Lebersubstanz wird zusammen mit der äquivalenten Menge Aqua bidest. im Homogenisator (Homogenisator für wissenschaftliche Zwecke der Fa. Böhler, Tübingen) bei 12000 U/min. 2 min. homogenisiert. 10 gr des Homogenats, entsprechend 5 gr Lebersubstanz, werden in einem Rundkolben mit 500 ml Bloor'scher Lösung (1 Teil Äther, 3 Teile 96 %iger Alkohol) versetzt und eine Stunde lang, bei 70°C im Wasserbad, im Rückflusskühler gekocht. Die Gesamtfette sind danach extrahiert. Der Überstand wird durch einen Filter abdekantiert und der Rückstand mit etwa 200 ml Chloroform und 40 ml Methanol wiederum am Rückflusskühler bei 70°C im Wasserbad 30 min. gekocht, so dass etwa zurückgebliebene Fettreste völlig extrahiert sind. Der Überstand wird durch die benützten Filter gegeben und der Filtersatz mit Chloroform nachgewaschen.

Die so gewonnene Lösung wird im Wasserstrahlvacuum bei 50°C im Wasserbad bis zur Trockne eingedampft, mit 20 ml. absolutem Alkohol versetzt, wieder bis zur Trockne eingedampft. Der so gewonnene völlig wasserfreie Rückstand enthält die mit C^{14} markierten Gesamtfette.

Dieser Rückstand wird nun mit 4-5 ml Petroläther gelöst, in auf 25 ml geeichte Messkölbchen abfiltriert und mit petroläther auf 25 ml aufgefüllt.

Aus dieser Lösung werden je 1 ml abpipettiert und auf zwei Aluminiumplättchen (30 mm Durchmesser, 3 mm Randhöhe) gegossen. Zur gleichmässigen Verteilung der aufgetropften Flüssigkeit sind die Plättchen mit Lenspapier "Josta Klar" mit Siliconöl (Fa. Kosta G.m.b.H., München) belegt. Nach Verdunsten des Petroläthers kann die radioaktive Belegung der Plättchen im Methandurchflusszähler gemessen werden.

Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität der Gesamtfette (Imp.min. x Trockengewicht) werden 7 ml der Gesamtlösung in ein vorgewogenes Wägeschäl-

chen abpipettiert, eingetrocknet bei 105°C und gewogen.

Die verbleibenden 16 ml der Gesamtlösung werden zur Auftrennung in eine acetonlösliche und eine acetonunlösliche Fraktion verwendet. Nach völligem Eindampfen wird der Rückstand zur Abkühlung auf 0°C in den Kühltank verbracht und anschliessend unter ständigem Rühren etwa 30 ml eisgekühltes Aceton zugegeben. Zur völligen Fällung wird das Gemisch mindestens 12 Stunden in den Kühltank gestellt. Die Neutralfette bleiben als acetonlösliche Fraktion in Lösung, während die Phosphatide ausfallen. Die überstehende Acetonlösung wird abpipettiert und filtriert. Der Rückstand wird mit 15 ml Aceton nachgewaschen und anschliessend durch dasselbe Filter der zuvor gewonnenen Lösung beigegeben. Die so erhaltene acetonunlösliche Fraktion, die zum überwiegenden Teil die Neutralfette enthält, wird eingedampft, mit Petroläther gelöst und im Messkolben auf 10 ml aufgefüllt.

Der Rückstand, der als acetonunlösliche Fraktion feinflockig ausgefallen ist, wird im Wasserbad getrocknet, in Petroläther gelöst und ebenfalls in einem geeichten Messkölbchen auf 25 ml aufgefüllt. Die beiden Lösungen werden in der selben Weise wie die Gesamtfette zur Messung ihrer Aktivität im Methandurchflusszähler vorbereitet. Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität der Neutralfette und Phosphatide werden die verbleibenden 8 ml der Messkölbchen in vorgewogene Wägeschälchen abgegossen, eingetrocknet, gewogen und im Methandurchflusszähler ebenfalls gemessen.

Die Berechnung der Aktivitäten erfolgt nach folgenden Formeln:

$$\text{Aktivität der Gesamtfette} = \text{Imp./min.} \times 25$$

$$\text{Aktivität der Neutralfette} = \frac{\text{Imp./min.} \times 25 \times 10}{16}$$

$$\text{Aktivität der Phosphatide} = \frac{\text{Imp./min.} \times 25 \times 10}{16}$$

Spezifische Aktivitäten der

$$\text{Gesamtfette} = \frac{\text{Imp./min.} \times 7}{\text{Trockensubstanz in mg}}$$

$$\text{Neutralfette/Phosphatide} = \frac{\text{Imp./min.} \times 10}{\text{Trockensubstanz in mg}}$$

TABELLE I

Gesamte BaCO_3 -Ausscheidung innerhalb der einzelnen Zeitintervalle in Gramm

Versuch-Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe:
Kontrolltauben:							
1	2,09	2,50	4,86	3,40	3,28	3,47	
2	1,70	2,34	3,81	3,33	3,14	4,19	
3	2,14	2,53	5,39	3,65	2,87	3,35	
4	2,28	2,71	4,46	4,35	3,15	3,76	
5	2,26	2,35	4,53	3,41	4,13	3,16	
	2,09	2,49	4,61	3,63	3,31	3,59	19,72

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe I

6	2,23	1,88	4,14	3,03	3,38	3,23	
7	2,35	1,90	3,37	2,85	3,11	3,66	
8	1,98	2,01	3,04	3,31	3,59	3,92	
9	1,76	1,99	3,16	3,13	2,89	3,15	
10	1,92	1,87	2,11	1,84	2,59	2,42	
	2,06	2,14	3,16	2,83	3,11	3,27	16,57

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe II

11	1,78	1,87	3,11	2,84	3,59	3,42	
12	2,11	3,19	4,49	3,38	5,02	4,92	
13	1,43	2,31	2,62	1,50	3,17	3,20	
14	2,02	2,53	2,03	3,16	3,13	3,16	
15	1,19	2,49	2,16	3,00	3,51	3,51	
	1,85	2,47	2,88	2,86	3,86	3,66	17,58

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe III

16	2,11	1,71	3,97	2,36	3,36	4,10	
17	5,57	5,03	5,49	4,79	5,97	5,85	
18	3,55	4,16	4,89	4,79	4,87	5,28	
19	1,91	2,87	3,64	3,31	3,40	3,91	
20	1,87	3,09	4,17	2,68	3,36	3,99	
	3,74	3,37	4,53	3,58	4,19	4,62	24,03

TABELLE I

Gesamte BaCO_3 -Ausscheidung innerhalb der einzelnen Zeitintervalle in Gramm

Versuch-Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'	Summe:
Undecandicarbonsäure-Tauben							
Gruppe I							
21	1,51	1,46	1,79	1,73	3,06	5,45	
22	3,04	1,41	2,15	3,67	4,85	5,48	
23	2,56	2,36	3,40	2,70	3,76	3,45	
24	1,98	2,66	2,92	2,38	3,88	3,78	
25	3,41	2,51	3,73	3,58	3,99	4,41	
	2,49	2,28	2,79	2,61	3,90	4,51	18,58
Undecandicarbonsäure-Tauben							
Gruppe II							
26	3,41	2,41	3,43	4,79	4,81	4,45	
27	1,16	0,86	2,22	1,75	2,55	2,82	
28	2,04	1,59	2,72	2,30	3,06	3,54	
29	5,03	5,25	5,85	4,43	5,47	5,68	
30	2,30	2,51	1,98	3,56	3,26	3,20	
	2,78	2,52	3,20	3,36	3,83	3,93	19,62
Undecandicarbonsäure-Tauben							
Gruppe III							
31	2,45	2,12	2,01	2,27	2,96	3,35	
32	2,51	2,01	2,80	1,91	3,25	2,84	
33	2,28	1,77	3,12	3,04	4,30	4,51	
34	3,13	2,35	3,38	3,53	2,93	3,69	
35	3,01	1,92	4,29	3,52	4,43	3,11	
	2,67	2,03	3,12	2,85	3,55	3,50	17,72

TABELLE II

Aktivität der CO^{14}O_2 -Ausscheidung in den einzelnen Zeitintervallen in
 Imp. $\times 10^4/\text{min.}$

Versuch-Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Kontrolltauben:						
1	24,24	37,29	96,23	54,27	58,12	46,17
2	30,44	36,74	112,95	64,80	43,10	84,59
3	21,92	41,13	70,80	66,93	50,32	45,38
4	38,03	39,07	115,63	52,51	42,28	61,18
5	25,87	42,19	61,08	61,78	47,63	59,17
	28,10	39,28	81,34	60,06	48,29	59,40

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe I

6	6,97	6,39	90,09	49,60	56,74	36,91
7	16,75	3,61	54,57	46,20	45,65	74,34
8	14,44	27,96	41,78	41,04	37,75	36,88
9	11,70	28,63	67,84	41,88	43,58	24,60
10	11,99	12,89	50,04	39,26	41,76	39,01
	12,37	15,89	60,79	43,59	45,09	42,28

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe II

11	6,76	18,47	77,49	52,60	26,96	65,64
12	10,91	60,69	100,02	50,89	56,14	50,14
13	5,44	19,44	32,16	14,70	32,16	31,10
14	15,32	34,61	50,08	89,68	68,90	61,34
15	10,04	30,89	59,19	53,21	39,92	47,64
	9,71	32,83	63,78	51,81	44,90	51,17

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe III

16	46,50	28,14	183,64	47,20	61,10	3,20
17	8,35	12,02	23,06	15,28	19,14	12,70
18	45,05	106,42	144,25	83,10	57,83	54,29
19	8,76	36,88	56,06	46,61	44,20	34,26
20	11,02	28,47	48,19	47,66	30,08	42,67
	23,93	42,78	91,49	47,99	42,47	29,55

TABELLE II

Aktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4$ /min. in den einzelnen Zeitintervallen

Versuch-Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
-------------	-----	-----	-----	-----	------	------

Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe I

21	30,95	41,60	46,50	34,60	46,66	77,95
22	27,64	18,08	13,55	30,44	30,30	33,86
23	17,35	29,08	43,20	37,90	31,24	37,55
24	11,26	33,62	34,68	25,92	34,14	30,20
25	19,03	25,10	54,71	52,94	50,73	44,92
	21,24	29,49	36,52	36,36	38,61	44,89

Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe II

26	8,66	18,88	34,96	50,74	54,43	28,05
27	4,40	5,74	54,52	42,25	49,65	38,96
28	13,44	10,63	72,20	40,90	56,96	67,98
29	8,68	13,15	43,30	29,71	26,83	23,28
30	12,40	22,08	25,06	29,12	31,62	19,70
	9,51	16,09	46,00	38,54	43,89	35,59

Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe III

31	2,55	7,20	11,36	15,63	17,44	14,00
32	4,58	3,68	12,90	12,89	25,20	23,38
33	1,83	5,30	19,02	12,78	12,90	13,61
34	6,36	11,55	18,60	31,14	8,27	8,18
35	4,55	6,92	25,71	17,28	26,75	11,88
	3,97	6,93	17,51	17,96	18,11	14,23

TABELLE III

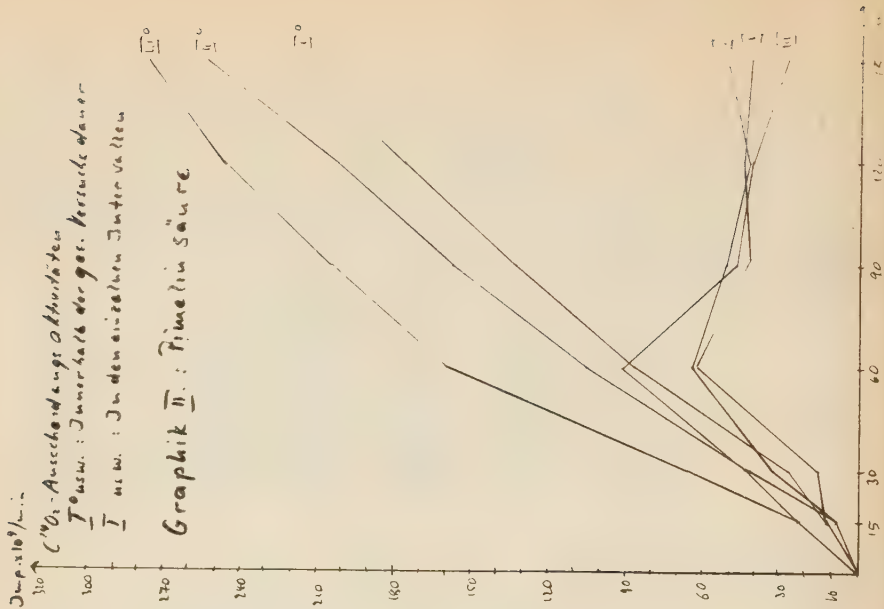
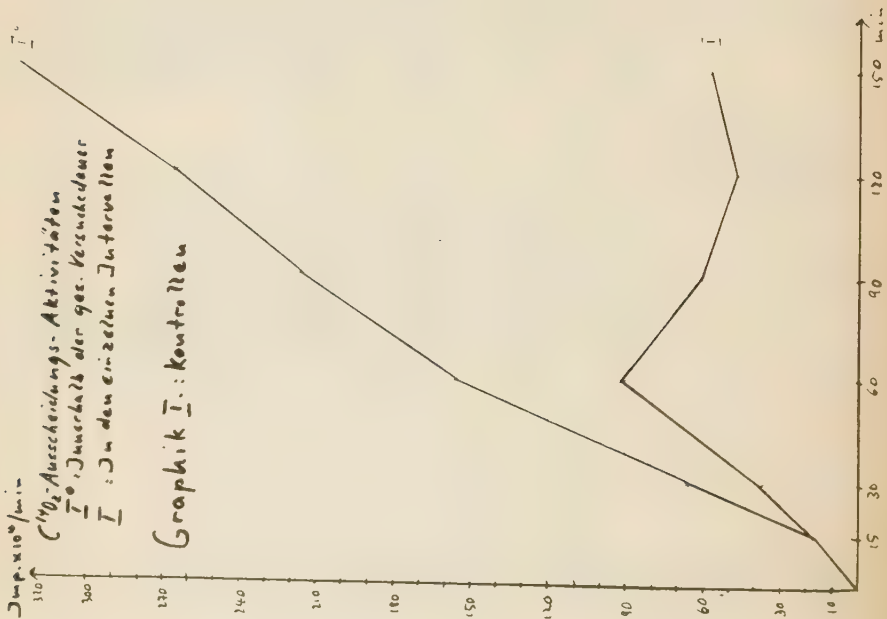
Gesamtausscheidung der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4$ /min. der einzelnen Taube innerhalb der gesamten Versuchszeit

Versuch-Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Kontroll-Tauben						
1	24,24	61,53	157,76	212,03	270,15	316,86
2	30,44	67,18	180,13	244,93	288,03	372,62
3	21,92	63,05	133,85	200,78	251,10	196,48
4	38,03	77,10	192,73	245,24	287,52	348,70
5	25,87	68,08	129,14	190,14	238,55	297,71
	28,10	67,38	158,72	218,78	267,07	326,48
Pimelinsäure-Tauben						
Gruppe I						
6	6,97	13,36	103,45	153,05	209,79	246,70
7	16,75	20,36	74,93	126,13	171,78	246,12
8	14,44	42,40	84,18	125,22	162,97	199,85
9	11,70	40,38	107,81	149,69	193,19	217,79
10	11,99	24,88	74,92	114,18	155,94	194,95
	12,37	28,26	89,05	133,65	178,73	219,08
Pimelinsäure-Tauben						
Gruppe II						
11	6,76	25,23	102,72	155,32	182,28	247,92
12	10,91	71,87	171,89	222,78	278,92	329,06
13	5,44	24,88	57,04	71,74	104,35	135,45
14	15,32	49,93	100,01	189,68	258,59	319,93
15	10,04	41,02	100,21	153,42	193,34	240,94
	9,69	42,58	106,37	158,58	203,49	254,66
Pimelinsäure-Tauben						
Gruppe III						
16	46,50	74,64	258,28	305,84	366,58	369,78
17	8,35	20,37	43,43	58,81	77,95	90,65
18	45,05	151,47	295,72	378,82	436,65	491,57
19	8,76	45,62	101,68	148,29	192,49	235,16
20	11,02	39,49	87,68	135,34	165,42	199,68
	23,93	66,31	157,34	204,34	247,81	277,81

TABELLE III

Gesamtaktivität der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung in Imp. $\times 10^4$ /min. der einzelnen Taube innerhalb der gesamten Versuchszeit

Versuch-Nr.	15'	30'	60'	90'	120'	150'
Undecandicarbonsäure-Tauben						
Gruppe I	30,95	72,55	119,05	153,65	200,31	288,26
21	30,95	72,55	1190,5	153,65	200,31	288,26
22	27,64	45,72	59,27	89,71	120,01	153,87
23	17,35	46,43	89,63	127,35	158,77	146,32
24	11,26	44,88	85,26	101,48	135,62	165,82
25	19,03	44,13	98,84	151,78	202,51	247,34
	21,04	50,74	76,47	104,83	163,44	200,30
Undecandicarbonsäure-Tauben						
Gruppe II						
26	8,66	27,54	62,50	113,24	167,67	195,72
27	4,40	10,14	64,66	106,91	156,56	195,52
28	13,44	24,07	96,27	137,17	194,13	262,11
29	8,68	21,83	65,13	94,84	121,67	144,95
30	12,40	34,48	59,54	88,66	120,28	139,98
	9,51	23,61	69,42	108,16	152,06	187,65
Undecandicarbonsäure-Tauben						
Gruppe III						
31	2,55	9,75	21,11	36,74	54,18	68,28
32	4,58	8,26	21,16	34,14	59,34	82,72
33	1,83	7,13	26,15	38,94	51,84	65,54
34	6,36	17,91	36,51	67,65	75,92	84,10
35	4,55	9,47	37,18	54,46	81,21	93,09
	3,97	9,50	28,42	46,38	64,49	78,72



Dose $\times 10^6 / \text{min}$

C^{14} -Ausscheidungsaktivitäten

$I^0_{\text{gem.}}$: Durchschnitt der ges. Versuchsdauer

$I^0_{\text{indiv.}}$: In den einzelnen Intervallen

Graphik III: Underandiarbonsäure



Graphik IV:

C^{14} -Ausscheidungsaktivitäten
in den einzelnen Intervallen

K₀: Kontrollen

I₁: Insulin Pankreas

I₂: Insulin Laktatcarbonsäure

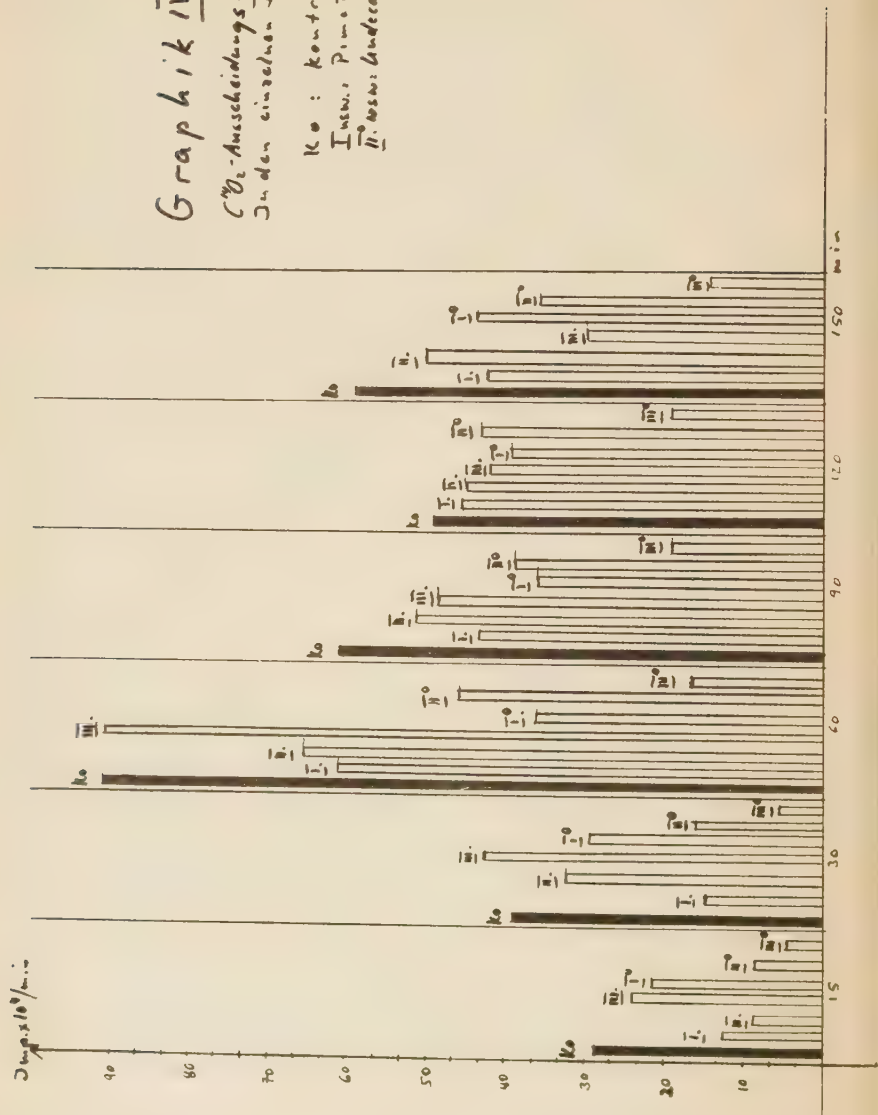


TABELLE IV

Leberaufbereitung

In Imp. $\times 10^4$ /min. angegebene Aktivitäten der einzelnen Fett-Fractionen

Versuch-Nr.	Gesamtfette	Neutralfette	Phosphatide
Kontroll-Tauben			
1	8,83	4,41	2,95
2	5,20	1,99	3,22
3	8,11	2,74	3,15
4	4,76	1,45	2,57
5	6,35	2,97	2,30
	6,65	2,71	3,04

N : P = 1 : 1,12

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe I

6	2,12	0,405	1,02
7	2,35	0,400	0,95
8	6,37	1,93	2,98
9	2,26	0,74	1,05
10	3,04	0,79	1,48
	3,23	0,85	1,50

N : P = 1 : 1,75

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe II

11	3,65	0,71	2,25
12	2,46	1,09	1,17
13	5,31	0,79	3,37
14	2,28	0,47	1,25
15	3,29	0,80	2,08
	3,39	0,77	2,02

N : P = 1 : 2,61

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe III

16	2,00	0,24	0,68
17	6,04	1,51	4,37
18	3,75	0,92	1,65
19	2,49	0,36	1,37
20	3,61	0,74	2,20
	3,59	0,76	2,06

N : P = 1 : 2,67

TABELLE IV:

Leberaufbereitung

In Imp. $\times 10^4$ /min. angegebene Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen

Versuch Nr.	Gesamtfette	Neutralfette	Phosphatide
Undecandicarbonsäure-Tauben			
Gruppe I			
21	4,12	1,27	2,17
22	3,33	1,17	2,37
23	4,62	1,54	2,48
24	4,88	1,58	1,67
25	4,90	1,26	2,28
	4,37	1,37	2,21

$$N : P = 1 : 1,61$$

Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe II

26	4,26	1,17	2,74
27	0,94	0,30	0,59
28	4,90	2,35	2,51
29	0,92	0,16	0,08
30	0,95	0,32	0,39
	2,39	0,86	1,26

$$N : P = 1 : 1,46$$

Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe III

31	5,10	2,24	1,50
32	1,49	0,48	0,57
33	4,53	1,24	2,18
34	4,86	1,43	2,71
35	5,48	3,35	2,92
	4,29	1,74	1,98

$$N : P = 1 : 1,13$$

TABELLE V

In Imp./min./mg angegebene Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen, sog. spezifische Aktivitäten

Versuch-Nr.	Gesamtfette	Neutralfette	Phosphatide
Kontroll-Tauben			
1	167	338	255
2	207	359	385
3	273	438	399
4	213	386	301
5	189	341	321
	<u>209</u>	<u>372</u>	<u>332</u>

$$N : P = 1 : 0,87$$

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe I

6	66	120	85
7	75	102	73
8	225	477	238
9	62	93	146
10	101	177	167
	<u>105</u>	<u>193</u>	<u>161</u>

$$N : P = 1 : 0,83$$

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe II

11	115	95	277
12	189	334	247
13	250	442	393
14	243	117	127
15	200	238	259
	<u>199</u>	<u>245</u>	<u>280</u>

$$N : P = 1 : 1,10$$

Pimelinsäure-Tauben

Gruppe III

16	56	66	94
17	238	547	584
18	108	229	191
19	79	89	167
20	117	238	248
	<u>119</u>	<u>233</u>	<u>256</u>

$$N : P = 1 : 1,09$$

TABELLE V

In Imp./min./mg angegebene Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen, sog. spezifische Aktivitäten

Versuch-Nr.	Gesamtfette	Neutralfette	Phosphatide
Undecandicarbonsäure-Tauben			
Gruppe I			
21	198	409	311
22	120	234	325
23	173	426	257
24	228	521	287
25	<u>201</u>	<u>446</u>	<u>210</u>
	184	406	278

$$N : P = 1 : 0,68$$

Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe II

26	204	352	317
27	31	58	70
28	124	396	217
29	32	42	61
30	<u>20</u>	<u>24</u>	<u>44</u>
	82	174	141

$$N : P = 1 : 0,81$$

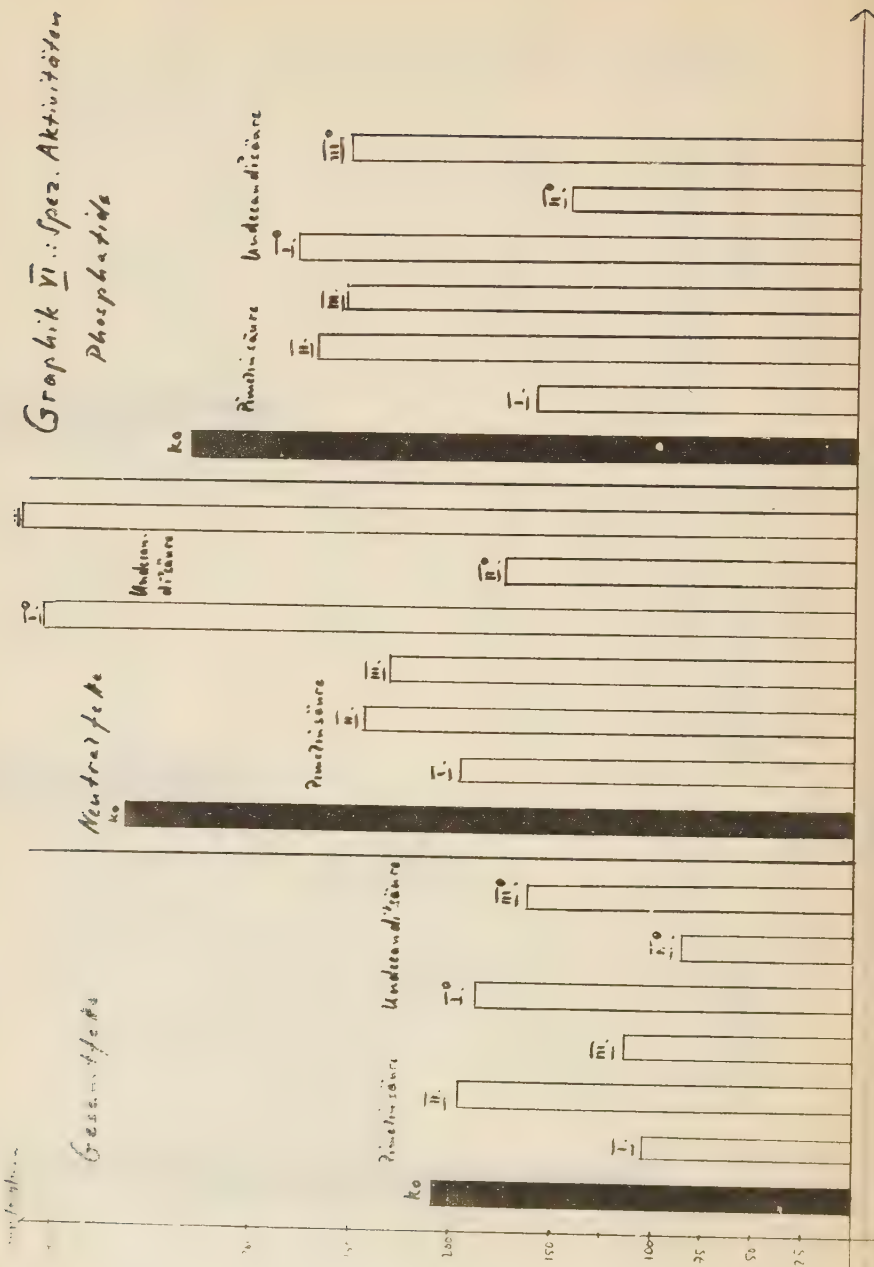
Undecandicarbonsäure-Tauben

Gruppe III

31	146	261	220
32	31	27	66
33	240	415	236
34	184	673	287
35	<u>196</u>	<u>712</u>	<u>361</u>
	159	417	254

$$N : P = 1 : 0,61$$

Graphik VII.: Spez. Aktivitäten
Phosphatide



ERGEBNISSE UND DISKUSSION

- Tabelle I, Einzel- und Mittelwerte, zeigt quantitativ, in Gramm ausgedrückt, die ausgeschiedene CO_2 -Menge innerhalb der einzelnen Zeitintervalle, also nach 15, 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten, zusätzlich der durch Addition der Einzelwerte errechneten Gesamtmenge.
- Tabelle II, Einzel- und Mittelwerte, zeigt die Aktivität der C^{14}O_2 -Ausscheidung innerhalb der einzelnen Zeitintervalle in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min.}$
- Tabelle III, Einzel- und Mittelwerte, zeigt durch Addition der Einzelwerte errechnete Gesamtaktivität der C^{14}O_2 -Ausscheidung in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min.}$ innerhalb der gesamten Versuchszeit
- Tabelle IV, Einzel- und Mittelwerte, zeigt die in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min.}$ angegebenen Aktivitäten der Ausbeute an Gesamtfetten und deren Bestandteile Neutralfette und Phosphatide.
Errechnet wurde das Verhältnis der Aktivität der Neutralfette zu der der Phosphatide (N : P)
- Tabelle V, Einzel- und Mittelwerte, zeigt die in $\text{Imp.}/\text{min.}/\text{mg}$ angegebene Aktivität der Gesamtfette und der beiden Fettfraktionen, die sog. spezifische Aktivität. Daneben wieder das Verhältnis N : P.
- Graphik I, II und III, zeigen für Kontroll-Tauben (I), Pimelinsäure-Tauben (II) und Undecandicarbonsäure-Tauben (III) jeweils die Aktivität ($\text{Imp.} \times 10^4/\text{min.}$) der CO_2 -Ausscheidung als Einzelwerte (I, II, III) und als Summenkurve (I^0 , II^0 , III^0)
- Graphik IV, zeigt zum direkten Ausscheidungsvergleich die nebeneinandergestellten Ausscheidungsaktivitäten in den einzelnen Zeitintervallen in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min.}$
- Graphik V, zeigt nebeneinander die Aktivitäten der einzelnen Fettfraktionen in $\text{Imp.} \times 10^4/\text{min.}$
- Graphik III, zeigt nebeneinandergestellt die spezifischen Aktivitäten in $\text{Imp.}/\text{min.}/\text{mg}$.

Bei der Auswertung des Atmungsversuches ergaben sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und vorbehandelten Tauben. Gemeinsam zeigten alle Tauben ein Aktivitätsausscheidungs-Maximum zwischen der dreissigsten und sechzigsten Minute, so dass im Schaubild bei der sechzigsten Minute ein charakteristischer Kurvenknick eintritt. Nach mehr oder weniger flachem Abfallen der Kurve bei der 120. Minute zeigt sich in den letz-

ten 30 Minuten ein geringfügiger Aktivitätsanstieg bei den Kontrollen, unterschiedlich bei den vorbehandelten Tauben leichtes Absinken, Horizontalverlauf oder geringfügiger Anstieg der Kurven.

Die Unterschiede zeigen sich beim Vergleich der ausgeschiedenen Aktivitäts-höhe. Während das bei den Kontrollversuchen bei 60 Minuten erreichte Aktivitätsmaximum durchschnittlich den Wert von $91,34 \times 10^4$ Imp./min. erreicht, zeigten sowohl die mit Pimelinsäure als auch mit Undecandicarbonsäure gefütterten Tauben wesentlich geringere Aktivitäten, wobei zusätzlich innerhalb der drei Fütterungsgruppen Unterschiede auftraten. Gruppe I und II der Pimelinsäure-Tauben zeigten in diesen zum Aktivitätsmaximum führenden 30 Minuten gegenüber den Kontrollen eine um über 30 % verminderte Ausscheidungsaktivität.

Mit Undecandicarbonsäure gefütterte Tauben zeigen zu diesem Zeitpunkt gegenüber den Kontrollen einen Aktivitätsverlust von 61 % in Gruppe I und 50 % in Gruppe II und die mit 500 mg Undecandicarbonsäure vorbehandelte Gruppe III gar von über 80 %. Während also von einer etwa durch die Verfütterung bedingten Aktivitäts-Ausscheidungsverzögerung bzw. Beschleunigung gegenüber den Kontrollen nicht gesprochen werden kann -V.v.Brand (Biochem.Z.331, 162, 171 (1959)) weist auf eine Beschleunigung der Aktivitätsausscheidung bei Hungertauben hin- ist die Aktivitätsverminderung evident. Gleiche Hemmung der Aktivitätsausscheidung zeigen jeweils die beiden ersten Gruppen der Pimelinsäure-Tauben (30 %) und Undecandicarbonsäure-Tauben (50-60 %), nur dass die zweite Säure wesentlich wirksamer scheint. Die dritte Gruppe mit den Fütterungsmengen von 500 mg der betreffenden Säure zeigt bei beiden Stoffen signifikante Unterschiede zu den übrigen Säuremengen. Daher erweist sich die dreimalige Verfütterung von 500 mg Undecandicarbonsäure mit der Ausscheidungsaktivität von $17,51 \times 10^4$ Imp./min. entsprechend einer Hemmung von 80 % als die wirksamste.

Gruppe III der Pimelinsäure-Tauben zeigt bei der 60. Minute mit $91,94 \times 10^4$ Imp./min. die volle Aktivität der Kontrollen. Die Ursache scheint eine durch diese Konzentration hervorgerufene makroskopisch sichtbare Schleimhautläsion und dadurch zusätzlich gestörte Resorption zu sein. Zwei der Versuchstauben gingen nach Verfütterung dieser Dosis vor Beginn des Atmungsversuchs zu Grunde.

Deutlich werden diese Befunde der 60. Minute bei Berücksichtigung der Gesamtc¹⁴O₂-Ausscheidung, entsprechend der Summenkurve. Nach 150 Minuten zeigen die Kontrolltauben eine durchschnittliche Gesamtaktivität von $326,48 \times 10^4$ Imp./min., während nach Verfütterung von Pimelinsäure Gruppe I (150 mg) mit nur noch $219,08 \times 10^4$ Imp./min., Gruppe II (250 mg) mit $254,66 \times 10^4$ Imp./min. und auch Gruppe III (500 mg) trotz der erwähnten Toxizität

mit $277,81 \times 10^4$ Imp./min. eine deutliche Ausscheidungsverminderung an Aktivität aufweisen. Parallel zum 60-Minutenwert zeigt auch hier die Undecandicarbonsäure mit steigender Verfütterungsmenge die stärkere Wirkung. Nach 150 Minuten hat Gruppe I $200,30 \times 10^4$ Imp./min., Gruppe II $187,65 \times 10^4$ Imp./min. und Gruppe III nur $78,72 \times 10^4$ Imp./min. an Aktivität ausgeschieden.

Zur Abklärung der Frage, ob es sich bei dieser Ausscheidungsverminderung nur um einen Aktivitätsverlust oder überhaupt um eine Hemmung der CO_2 -Abatmung handelt, wurde die ausgeschiedene $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ gewichtsmässig bestimmt. Mit 19,72 g als Mittelwert der Summe schieden die Kontrolltauben am meisten ab. Gruppe I der Pimelinsäure-Tauben zeigt mit 16,57 g innerhalb der 150 Minuten eine um 16 %, Gruppe II mit 17,58 g eine um 11 % verminderte absolute CO_2 -Ausscheidung. Die entsprechenden Werte für Undecandicarbonsäure 18,58 g, entsprechend einer Verminderung um 6 %, für Gruppe I, eine der Kontrollen entsprechende Ausscheidung für Gruppe II, und mit 17,72 g eine 11 % betragender Ausscheidungsverlust für Gruppe III, machen die eigenartige Wirkung dieser Säuren bezüglich der $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ -Ausscheidung deutlich. Zwar wird unter dem Einfluss der beiden Säuren durchwegs, sowohl die Ausscheidung der markierten, als auch der unmarkierten Kohlensäure gehemmt, jedoch ungleich stärker die erstere, was am eindeutigsten bei Gruppe III der Undecandicarbonsäure-Tauben zum Ausdruck kommt, wo einer 80 % Hemmung der Aktivitätsausscheidung eine nur 11 %ige Ausscheidungsminde rung der gesamten $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ gegenübersteht. Ein abweichendes Verhalten zeigt die Gruppe III der Pimelinsäure-Tauben, die bei nur leicht verminderter Aktivitäts-Ausscheidung mit 24,03 g mehr $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ abatmet als die Kontrollen. Die wahrscheinlichste Erklärung ist die einer trotz relativ verminderter Resorption, wie sie bei grösseren Dicarbonsäuregaben auftritt, eintretenden dekompensierten Di-säureacidosis, wobei der Organismus, nach Art der Kussmaul'schen Atmung beim Coma diabeticum, versucht, die überschüssigen Säurevalenzen abzuatmen. Eine erhöhte Belastung der Alkalireserve durch die entstehende Disäureacidosis könnte als Begründung für die $\text{CO}_2/\text{C}^{14}\text{O}_2$ -Ausscheidungshemmung herangezogen werden. Da im intermediären Stoffwechsel entstehende und im Gewebe abgelegte CO_2 wurde nur verringert abtransportiert. Das abgeatmete CO_2 bestünde dann zu einem grossen Teil aus Abbaustücken der gefütterten Säuren, die der Organismus durch die Niere und Lunge so schnell wie möglich auszuschcheiden sucht. Ein etwaiger Nachweis der möglicherweise um einige C-Atome verkürzten, von der Niere ausgeschiedenen Dicarbonsäuren konnte nicht geführt werden.

Verkade und van der Lee (s. o.) konnten solche Abbauprodukte nach Verfütte-

rung von Dicarbonsäuren im Harn von Hunden nachweisen.

Eine Erklärung fände damit auch die relativ bedeutende Minderung der ausgeschiedenen Aktivität, die als Ergebnis des schnellen Dicarbonsäure-Abbaues und der bevorzugten Abatmung der dabei entstehenden nicht markierten CO_2 zu betrachten wäre.

Dass die verabreichten Säuren trotz der nur einen Tag vor Versuchsbeginn eingeleiteten Fütterung zu einer signifikanten Hemmung der Leberfettsynthese führen konnten, hängt mit der kurzen biologischen Halbwertszeit der Leberfette zusammen. Geprüft wurden neben den Gesamtfetten die Neutralfette und Phosphatide, wobei jeweils 5 g Lebersubstanz verarbeitet wurden. Als durchschnittliche Aktivität der Gesamtfette ergaben sich $6,65 \times 10^4$ Imp./min. Während innerhalb der drei Fütterungsgruppen der Pimelinsäure keine wesentlichen Unterschiede deutlich werden, zeigt sich mit einer durchschnittlichen Aktivität von $3,40 \times 10^4$ Imp./min. eine signifikante Hemmung der aus dem Acetat neugebildeten Fette um 50 %. Undecandicarbonsäure zeigt in Gruppe I und III eine nur wenig geringere Wirkung, in Gruppe II eine gering verstärkte Hemmung. Der Wirkungsmechanismus scheint also nicht durch die Fütterungsmenge beeinflussbar.

Durch Auftrennung der Gesamtfette in zwei Fraktionen konnte die Aktivität der Neutralfette und Phosphatide bestimmt werden. Das zur Auswertung geeignete Verhältnis der Neutralfette (N) zu den Phosphatiden (P) ergab ebenfalls verwertbare Unterschiede.

Im Gegensatz zu den von v.Brand (Biochem.Z.331, 162-171 (1959)) berichteten Versuchsergebnissen ergab sich auch bei den normal ernährten Tauben eine gering erhöhte Radioaktivität der Phosphatide. Im Durchschnitt errechnet sich ein Verhältnis $N : P = 1 : 1,12$. Unter Berücksichtigung der absoluten Impulswerte ergibt sich damit für die Phosphatidfraktion 45 %, für die Neutralfette 40 % als Anteil des neugebildeten Gesamtfettes. Bei der vorläufigen Annahme, dass die in den Stoffwechsel gelangenden markierten Kohlenstoffatome zu gleichen Teilen sowohl in die Neutralfette als auch in die Phosphatidfraktionen eingebaut werden, scheint unter normalen Fütterungsverhältnissen die Neusynthese, wenn auch gering, zu Gunsten der Phosphatide verschoben zu sein.

Unter dem Einfluss der Dicarbonsäuren verstärkt sich diese Tendenz. Während die kurzkettige Pimelinsäure mit steigender Fütterungskonzentration das Verhältnis $N : P$ von 1,175 bei 150 mg, 1,261 bei 250 mg bis zu 1,267 bei 500 mg -entsprechend einem Phosphatidanteil von 58 % (Neutralfette 10 %)- zu Gunsten der Phosphatide anwachsen lässt, ergibt sich bei Fütterung der langkettigen Undecandicarbonsäure mit steigender Konzentration ein An-

gleich an die Kontrollen. Diese Angleichung ist jedoch nur scheinbar, wie sich später erweisen wird.

Um die oben erwähnte Annahme zu prüfen -es wurde angenommen, dass markierter Kohlenstoff zu gleichen Teilen in beide Fraktionen eingebaut wird- wurde die spezifische Aktivität der beiden Fraktionen geprüft. Dabei zeigte sich -analog den Ergebnissen bei v.Brand (s.o.)- bei den Kontrolltauben mit $N : P = 1 : 0,87$ ein verminderter Aktivitätseinbau in die Phosphatidfraktion. Die Werte der vorbehandelten Tauben waren ähnlich. Nur unter Pimelinsäure-Gruppe I und II- kam es zur Umkehr des Verhältnisses. Bedeutend ist jedoch der hohe Grad der Hemmung an Aktivitätseinbau in die Phosphatidfraktion unter dem Einfluss der Undecandicarbonsäure. Die oben vermutete mengenmässige Angleichung der Phosphatidsynthese an die der Kontrollen wird somit hinfällig. Auch unter dieser Säure ist die Synthese des Phosphatids eindeutig bevorzugt und gesteigert. Ein prozentualer Vergleich der spezifischen mit der Gesamtaktivität ist nicht möglich, da keine Aussage über die Anzahl der in den Neutralfetten und Phosphatiden enthaltenen -radioaktive Markierung tragende- Fettsäuren zu machen ist.

Als Ursache der Fettneubildungshemmung kann wohl neben der entstehenden Disäureacidosis ein gewisser Verdrängungsprozess angenommen werden. Die energetische Ausbeute der β -Oxydation ist gering, zumal der grössere Teil dieser Säuren langkettig ausgeschieden wird. Die im normalen Fettsäureabbau entstehende grosse Anzahl von C_2 -Bruchstücken, woraus über FAD 2 H und ebenfalls 2 H über DPN nutzbar werden, bleibt gering, die Abspaltung aktivierter Essigsäure wird früh- und vorzeitig beendet und die zur "Zündung" eingesetzte Energie führt in Folge der geringen Energieausbeute zu einer gewissen Erschöpfung. Die zur normalen Fettbildung nötigen C_2 -Bruchstücke sind nur in vermindertem Ausmass vorhanden. Die relative Vermehrung der Phosphatid-Synthese erklärt sich aus deren Bedarf als Strukturbestandteil der Zellmembran und wichtigem Stoffwechselträger.

Z U S A M M E N F A S S U N G

- I. Pimelinsäure und Undecandicarbonsäure wurden in drei verschiedenen Konzentrationen (150 mg, 250 mg, 500 mg) an zuvor normal ernährte Tauben verfüttert. Zur Kontrolle wurden nicht vorbehandelte Tauben untersucht. Kurz vor Versuchsbeginn wurde allen Tauben ein ml Na-Acetat-(Carboxyl- C^{14}) in den Kropf instilliert.
- II. Die nach 15, 30, 60, 90, 120 und 150 Minuten im Stoffwechselkäfig gemessene $CO_2/C^{14}O_2$ -Ausscheidung ergab bei einer ausgeprägten Hemmung der $C^{14}O_2$ -Ausscheidung eine geringere Hemmung der Ausscheidung der unmarkierten CO_2 bei den vorbehandelten Tieren gegenüber den Kontrollen.
- III. Die Darstellung der Leberfette und deren Austrennung in Neutralfette und Phosphatide ergab bei den vorbehandelten Tauben eine Fettsynthesehemmung bis zu 50 %, wobei die höchste Fütterungskonzentration der Pimelinsäure am wirksamsten war.
- IV. Unter dem Einfluss der Säuren verschob sich das Verhältnis N : P zugunsten der Phosphatide.
- V. Die Bestimmung der spezifischen Aktivität erbrachte die Tatsache, dass bei der Fettneusynthese vermehrt aktivierter Kohlenstoff in die Neutralfette eingebaut wurde.

Herrn Prof.Dr.W.Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit diese Arbeit im Isotopenlabor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik ausführen zu können.

Herrn Dr.E.Wolf danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit im Labor.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. R.Schoenheimer, D.Rittenberger
J.biol.Chem.114, 38 (1936)
2. D.Rittenberger, K.Bloch
J.biol.Chem.160, 417 (1945)
3. D.Rittenberger, K.Bloch
J.biol.Chem.159, 45 (1945)
4. Lippmann, F. J.biol.Chem.160, 173 (1945)
5. Ochoa, S. Physiol.Rev.31, 56 (1951)
6. v.Brand, V., Helmreich, E.
Biochem.Zschr.328, 146 (1956)
7. Fraenkel-Conrat, H. u. J.
Biochim.biophys.acta 8, 66 (1952)
8. Verkade, P.E., van der Lee, J.
Biochem.J.28, 31 (1934)
9. Verkade, P.E., van der Lee, J.
Hoppe-Seyler's Z.f.Physiol.Chem.227, 213 (1934)
10. Verkade, van der Lee, A.S.J.Alphen
Hoppe-Seyler's Z.f.Physiol.Chem.237, 189 (1935)
11. Bernhard, K., Andreae, M.
Hoppe-Seyler's Z.f.Physiol.Chem.245, 103 (1937)
12. Bernhard, K. Helvetia Chim.Acta 24, 1412 (1941)
13. Brand, V. v. Biochem.Z.331, 162, 171 (1959)
14. Calvin, M., Heidelberger, C., Reid, J.C., Tolbert, B.M., Yankwich, P.E.
Isotopic Carbon (New York, 1949)
15. Leuthard, F. Lehrbuch der Physiol.Chemie, Fettstoffwechsel
16. Karlson, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie, Fettstoffwechsel
17. Richter-Anschede
Chemie der Kohlenwasserstoffe 619 (1958)

L E B E N S L A U F

Am 6.6.1938 wurde ich als Sohn des Regierungsbauamtmannes Viktor Weiss und seiner Ehefrau Melanie Weiss in Rottweil am Neckar geboren. Nach der Volksschule besuchte ich nacheinander die höheren Schulen in Neuenstadt an der Jagst, das Uhlandgymnasium in Tübingen und das humanistische Salvatorkolleg in Bad Wurzach, wo ich im Frühjahr 1958 mit dem Abitur abschloss. Im Sommersemester 1958 begann ich in Tübingen mein Medizinstudium, wechselte nach bestandenem Vorphysikum nach München über und beendete dort mein Studium im Juli 1964 mit dem medizinischen Staatsexamen. Seit dieser Zeit bin ich als Medizinalassistent tätig.



